



00/226875

PATENT

#2
ST
0-8-94

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of)
Mitsuji Akazawa) Group:
Serial No.)
Filed: Herewith) Examiner:
Title: EXTERNAL ANTI-INFLAMMATORY)
AND ANALGESIC PLASTER)
PREPARATION)

CLAIM FOR PRIORITY

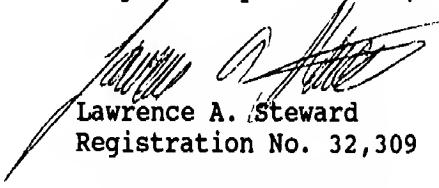
Hon. Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the priority of Japanese Patent
Application No. 119246/1993, filed April 23, 1993, under the
provisions of 35 U.S.C. 119.

A certified copy of the priority document is enclosed
herewith.

Respectfully submitted,



Lawrence A. Steward
Registration No. 32,309

Attorney for Applicant

LAS:jak

BAKER & DANIELS
Suite 2700
300 North Meridian Street
Indianapolis, Indiana 46204
Telephone: (317) 237-0300
Facsimile: (317) 237-1000
Enclosures: Priority Document
Return Postcard

"EXPRESS MAIL" Mailing Number OB 272 548 375

Date of Deposit April 13, 1994

I hereby certify that this paper or fee is being
deposited with the United States Postal Service
"EXPRESS MAIL POST OFFICE TO ADDRESSEE" service
under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and
is addressed to the Commissioner of Patents and
Trademarks, Washington, D.C. 20231.

Tiffany D Goens

(Typed Name of Person Mailing Paper or Fee)

Tiffany D. Goens

(Signature of Person Mailing Paper or Fee)

10/226875



日本特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 1993年 4月23日

出願番号
Application Number: 平成 5年特許願第119246号

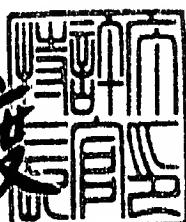
出願人
Applicant(s): 帝國製薬株式会社
アルテルゴン エス. エイ.



1994年 3月25日

特許長官
Commissioner
Patent Office

麻生渡



出証番号 出証特平06-3011101

【書類名】 特許願
【整理番号】 D-11406
【提出日】 平成 5年 4月23日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C229/42
【発明の名称】 消炎鎮痛外用貼付剤
【請求項の数】 4
【発明者】
【住所又は居所】 香川県大川郡白鳥町東山1472-2
【氏名】 赤澤 満児
【特許出願人】
【住所又は居所】 香川県大川郡大内町三本松567
【氏名又は名称】 帝國製薬株式会社
【代表者】 赤澤 庄三
【特許出願人】
【住所又は居所】 スイス国、シーエイチー6900、ルガーノ、ヴィーア
ドガーナ ヴェッチャ 2
【氏名又は名称】 アルテルゴン エス.エイ.
【国籍】 スイス
【代理人】
【識別番号】 100065385
【弁理士】
【氏名又は名称】 山下 穣平
【電話番号】 03-3431-1831
【手数料の表示】
【納付方法】 予納
【予納台帳番号】 010700
【納付金額】 14,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

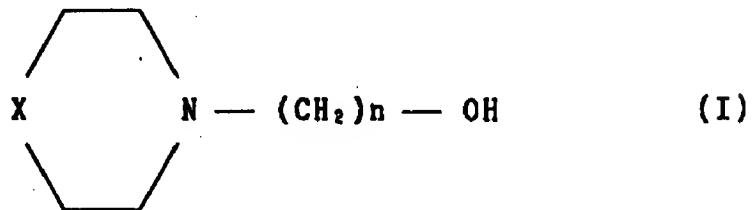
【書類名】 明細書

【発明の名称】 消炎鎮痛外用貼付剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてジクロフェナック（2-[（2, 6-ジクロフェニル）アミノ]-ベンゼンアセチックアシド）と一般式（I）、

【化1】



[式中、Xは式 $(\text{CH}_2)_m$ で示される基（ここでmは0または1）であり、nは2である]

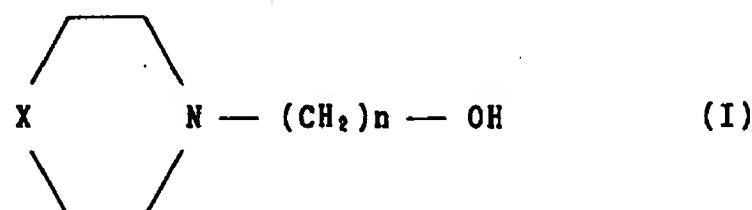
で示される環状有機塩基との塩及びpH調整剤、更に必要に応じて製剤学的に受入れられる補助成分として増粘剤、保湿剤、賦形剤、防腐剤、架橋剤を含有し、かつ製剤のpHが7.3～9.0の範囲に調整されたことを特徴とする、消炎鎮痛外用貼付剤。

【請求項2】 一般式（I）の環状有機塩基がヒドロキシエチルピロリジンあるいはヒドロキシエチルペリジンである請求項1記載の外用貼付剤。

【請求項3】 前記製剤のpHが7.5～8.5の範囲である請求項1記載の外用貼付剤。

【請求項4】 有効成分として上記ジクロフェナックと一般式（I）、

【化2】



[式中、X及びnは上記のとおり]

で示される環状有機塩基との塩及びpH調整剤、更に必要に応じて製剤学的に受入れられる補助成分として増粘剤、保湿剤、賦形剤、防腐剤、架橋剤よりなる組

成を用いて成分の配合、1部又は全部の成分の水への溶解又は分散及び他成分との練合の工程に付し、その調製の間製剤のpHを7.3~9.0の範囲に調整維持し、かくして得られる製剤を支持体上に展延することを特徴とする、消炎鎮痛外用貼付剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は消炎鎮痛外用剤に関し、さらに詳細には、有効成分としてジクロフェナックと環状有機塩基との塩を含有し、その放出及び吸収が著しく改善された消炎鎮痛外用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

各種の非ステロイド系消炎鎮痛剤が経口投与された場合、関節炎、筋肉炎、腱鞘炎等の比較的局所で体表面近くに発生する疾患に対しては炎症部位に効率的に薬物分布させることができないばかりでなく消化管系に好ましからざる副作用を生じてしまう。

【0003】

そこで、整形外科領域においては経口剤の全身性の副作用を回避するために各種の非ステロイド剤含有軟膏剤が開発され医療上実用化製剤として登場してきた。また同效能を有する他の製剤には貼付剤がある。貼付剤においては効果の持続性、投与量の正確さ、投与の簡便性、製剤中の自由水における患部の冷却効果、患部の製剤における固定効果等軟膏にはない多くの優れた点を有し、現在インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェンの3種の非ステロイド剤含有貼付剤が登場しその有用性が評価されている。しかしこれらの薬物は水に対する溶解度が非常に低く特別な薬物溶解剤、あるいは溶解補助剤の添加が必要であった。

【0004】

一方、特開昭63-152372号公報にジクロフェナックと環状有機塩基との塩及びそれを含有する薬剤組成物が開示されている。そこでジクロフェナック

塩含有薬剤組成物が経口投与用として鎮痛消炎剤として効果的であることが記載されている。

【0005】

ところで従来知られているジクロフェナック系消炎鎮痛外用貼付剤における有効成分のジクロフェナックナトリウム塩は水に対する溶解度が小さいので皮膚透過性が低くなり、その結果皮膚への適用時に充分な薬効を発現することができない。

【0006】

このような欠点を解決するためにジクロフェナック含有外用貼付剤にかんしてこれ迄種々の提案がなされている。たとえば、特開昭57-24308号公報、特開昭57-81409号公報、同60-208909号公報、同61-60608号公報、同62-181226号公報に開示されるとおり、ジクロフェナックNa塩の溶解度を上げるため溶解補助剤を添加したり、皮膚への透過性を高めるために吸収促進剤を添加した消炎鎮痛外用貼付剤が提案されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、溶解補助剤や吸収促進剤を添加することは製剤設計の段階において製剤組成物選択等の自由度を奪うばかりではなく、使用する溶解補助剤、吸収促進剤などによって皮膚に損害を与えることが懸念される。

【0008】

従って、本発明の目的は前述の如き理由で貼付剤への実現が困難とされていたジクロフェナック含有消炎鎮痛貼付剤において、経皮吸収性が高く持続性が良好で充分な薬効を発現しうる消炎鎮痛貼付剤を提供することにある。

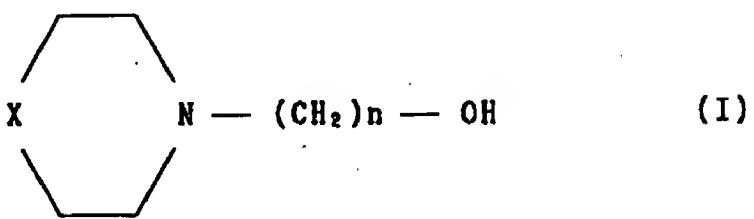
【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明に従って、有効成分としてジクロフェナック(2-[2-(2,6-ジクロフェニル)-アミノ]-ベンゼンアセチックアシド)と一般式(I)、

【0010】

【化3】



[式中、Xは式 $(CH_2)_m$ で示される基（ここでmは0または1）であり、nは2である]

で示される環状有機塩基との塩及びpH調整剤、更に必要に応じて製剤学的に受入れられる補助成分として増粘剤、保湿剤、賦形剤、防腐剤、架橋剤を含有し、かつ製剤のpHが7.3～9.0の範囲に調整されたことを特徴とする、消炎鎮痛外用貼付剤が提供される。

【0011】

更に、本発明の貼付剤は有効成分として上記ジクロフェナックと一般式(I)の環状有機塩基との塩及びpH調整剤、更に必要に応じて製剤学的に受入れられる補助成分として増粘剤、保湿剤、賦形剤、防腐剤、架橋剤よりなる組成を用いて成分の配合、1部又は全部の成分の水への溶解又は分散及び他成分との練合の工程に付し、その調製の間製剤のpHを7.3～9.0の範囲に調整維持し、かくして得られる製剤を支持体上に展延することを特徴とする方法によって得られる。

【0012】

本発明の貼付剤に配合される有効成分のジクロフェナックと環状有機塩基との塩の含有量は所望の治療効果が得られるに十分な量であればよく、一概には限定されないが、0.1～5.0重量%、好ましくは0.3～3.0重量%が推奨される。また環状有機塩としては、たとえばヒドロキシエチルピロリジン、ヒドロキシエチルピペリジン等があげられる。

【0013】

本発明の貼付剤の製剤は、そのpHを7.3～9.0、好ましくは7.5～8.5が推奨される。pHが7.3より低いときは水に不溶性のジクロフェナックの結晶が析出し、またpHが9より高い場合は、皮膚刺激が発現することが懸念される為である。製剤のpH調整のためには有機または無機の酸、アルカリが用いら

れ特に限定はされない。またその使用量も製剤 pH、pH調整剤の種類により異なり特に限定はされない。

【0014】

本発明の貼付剤を構成する他の任意成分は製剤学的に通常用いられる増粘剤、保湿剤、賦形剤、防腐剤、架橋剤等である。例えば増粘剤としてはポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC Na)、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリジン、ゼラチン等が挙げられ、その配合量は3～30重量%、好ましくは5～20重量%が推奨される。3重量%以下では製剤の粘度が低く基布へのシミ出しが起ったり、貼付した時製剤が肌に残ったりする。30重量%以上では粘度が高く、製造過程で成分の練合あるいは展延の作業性が悪くなる。保湿剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブantanジオール、D-ソルビトール液等が挙げられ、その配合量は5～70重量%、好ましくは10～60重量%が推奨される。5重量%以下では保湿効果が充分でなく貼付時に製剤が早く乾燥する。70%以上では他の成分の配合が難しくなる。賦形剤としてはカオリン、ベントナイト等が挙げられる。防腐剤としてはパラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸等が挙げられる。架橋剤としてはアルミニウム化合物、カルシウム化合物等が挙げられ、その配合量は0.01～3.0重量%が推奨される。0.01重量%以下では架橋が不充分で製剤の耐熱性が不足となり、貼付時に肌に残ったり保存時に袋の中に流れ出たりする。3.0重量%以上では架橋が密になりすぎ粘度が上昇して練合及び展延の作業性の低下、製剤の粘着力の低下を招き好ましくない。これらを用いることにより貼付剤に要求される保形性、保水性を付与する。

【0015】

本発明の貼付剤を得るには上記の成分の1部を水に溶解、分散及び他の成分と練合することにより得られるが、成分が添加される時点の製剤のpHを少なくとも7.3以上に調整し、製剤はその調製の間pHを7.3以上に維持することが必要である。なぜならそれ以下においてはジクロフェナックが結晶として析出し一度析出した結晶はたとえ後にpHを7.3以上にあげても容易に溶解しないか

らである。

【0016】

ところで、製造過程においてpH調整剤の添加順序は特に限定されない。

【0017】

例えば、酸性の増粘剤が添加される時は、アルカリのpH調整剤でpHが7.3~9.0に調整された後薬物が添加される。この時増粘剤とpH調整剤の添加順序は特に限定されない。また、アルカリ性の増粘剤が添加される時は、薬物添加後酸性のpH調整剤でpHが7.3~9.0に調整される。この時も増粘剤とpH調整剤でpHが7.3~9.0に調整した後、薬物を添加しても問題ない。又、薬物が添加された後pHを7.3以下に下げない成分の添加は問題がない。

【0018】

本発明の貼付剤は、前述の成分に有効成分のジクロフェナックと環状有機塩基との塩を配合、練合して、これを支持体上に展延されることにより最終的に得られる。展延方法、製剤の厚さ等は特に限定されないが、製剤の厚さを比較的厚く設定（例えば0.5mm以上）することにより、支持体の効果とあいまって密封治療効果を期待することができる。

【0019】

支持体としても、特に限定はされないが、人の動きに追従し易い柔軟性のあるもの例えば織布、不織布、紙、プラスチックフィルム、あるいはこれらの貼り合せなどが望ましい。

【0020】

このようにして得られた貼付剤において有効成分のジクロフェナックと環状有機塩基との塩は、製剤のpHを7.3~9とすることにより製剤中に安定に溶解され結晶として析出することはない。そのため薬物の放出及び吸収が著しく改善されその利用率は極めて高く効果も優れている。

【0021】

【実施例】

次に、実施例をあげて本説明より具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

【0022】

実施例1

| [成分] | [% (w/w)] |
|------------------------------|-----------|
| ジクロフェナックヒドロキシエチルピロリジン (DHEP) | 1. 3 |
| ポリアクリル酸Na | 4 |
| CMC Na | 3 |
| ゼラチン | 2 |
| ポリビニルピロリドン | 2 |
| 1, 3-ブタンジオール | 20 |
| D-ソルビトール液 | 20 |
| カオリン | 5 |
| 酸化チタン | 0. 5 |
| 水酸化アルミニウム | 0. 8 |
| 酒石酸 | 0. 3 |
| メチルパラベン | 0. 1 |
| プロピルパラベン | 0. 05 |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 |

【0023】

精製水30部にゼラチンとポリビニルピロリドンを加え60℃で加温溶解する。この液に酒石酸、D-ソルビトール液、カオリン、酸化チタン、メチルパラベン、プロピルパラベンを加え十分練合する。さらに1, 3-ブタンジオールにポリアクリル酸Na、CMC Na、水酸化アルミニウムを分散させた溶液を加え練合する。最後に精製水残部に溶解したDHEPを加え均一になるまでさらに練合する。得られた膏体を、不織布に1000g/m²となるよう展延し、プラスチックフィルムを貼り合わせ、所望の大きさに切断して貼付剤を得る。このとき製剤のpHは7. 9であった。

【0024】

実施例2

| [成分] | [% (w/w)] |
|----------------|-----------|
| D H E P | 1. 3 |
| ポリアクリル酸N a | 2 |
| ポリアクリル酸 | 2 |
| CMC N a | 3 |
| ゼラチン | 2 |
| ポリビニルアルコール | 1 |
| グリセリン | 3 0 |
| カオリン | 1 0 |
| 水酸化アルミニウム | 0. 8 |
| トリエタノールアミン | 1. 5 |
| 1 N - 水酸化ナトリウム | 0. 3 |
| メチルパラベン | 0. 1 |
| プロピルパラベン | 0. 05 |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 |

【0025】

精製水30部にゼラチンとポリビニルアルコールを加え60℃で加温溶解する。この液にポリアクリル酸、D-ソルビトール液、カオリン、メチルパラベン、プロピルパラベン、1N-水酸化ナトリウムを加え十分練合する。さらにグリセリンにポリアクリル酸N a、CMC N a、トリエタノールアミン、水酸化アルミニウムを分散させた溶液を加え練合する。最後に精製水残部に溶解したD H E Pを加え均一になるまでさらに練合する。得られた膏体を、不織布に800g/m²となるよう展延し、プラスチックフィルムを貼り合わせ、所望の大きさに切断して貼付剤を得る。このとき製剤のpHは7. 8であった。

【0026】

実施例3

| [成分] | [% (w/w)] |
|------------|-----------|
| DHEP | 0.65 |
| ポリアクリル酸Na | 4 |
| CMCNa | 2.5 |
| ゼラチン | 2 |
| ポリビニルアルコール | 3 |
| プロピレングリコール | 10 |
| D-ソルビトール液 | 30 |
| カオリン | 5 |
| 酢酸アルミニウム | 1.2 |
| プロピルパラベン | 0.1 |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 |

【0027】

精製水30部にゼラチンとポリビニルアルコールを加え60℃で加温溶解する。この液にD-ソルビトール液、カオリン、プロピルパラベンを加え十分練合する。さらに精製水残部に溶解したDHEPを加え練合する。最後にプロピレングリコールにポリアクリル酸Na、CMCNa、酢酸アルミニウムを分散させて溶液を加え均一になるまでさらに練合する。得られた膏体を、不織布に1000g/m²となるよう展延し、プラスチックフィルムを貼り合わせ、所望の大きさに切断して貼付剤を得る。このとき製剤のpHは8.5であった。

【0028】

比較例1

| [成分] | [% (w/w)] |
|------------|-----------|
| ジクロフェナックNa | 1 |
| ポリアクリル酸Na | 4 |
| CMCNa | 3 |
| ゼラチン | 2 |

| | |
|--------------|------|
| ポリビニルピロリドン | 2 |
| 1, 3-ブタンジオール | 20 |
| D-ソルビトール液 | 20 |
| カオリン | 5 |
| 酸化チタン | 0.5 |
| 水酸化アルミニウム | 0.8 |
| 酒石酸 | 0.3 |
| メチルパラベン | 0.1 |
| プロピルパラベン | 0.05 |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 |

【0029】

DHEPの代わりにジクロフェナックナトリウムを用いる以外は、実施例1と同様にして外用貼付剤を得る。このとき製剤のpHは8.0であった。

【0030】

比較例2

| [成分] | [% (w/w)] |
|------------|-----------|
| DHEP | 1.3 |
| ポリアクリル酸Na | 2 |
| ポリアクリル酸 | 2 |
| CMC Na | 3 |
| ゼラチン | 2 |
| ポリビニルアルコール | 1 |
| グリセリン | 30 |
| カオリン | 10 |
| 水酸化アルミニウム | 0.4 |
| 酒石酸 | 0.3 |
| メチルパラベン | 0.1 |

| | |
|----------|------|
| プロピルパラベン | 0.05 |
| 精製水 | 適量 |
| 全量 | 100 |

【0031】

精製水30部にゼラチンとポリビニルアルコールを加え60℃で加温溶解する。この液にポリアクリル酸、D-ソルビトール液、カオリン、メチルパラベン、プロピルパラベン、酒石酸を加え十分練合する。さらにグリセリンにポリアクリル酸Na、CMCNa、水酸化アルミニウムを分散させた溶液を加え練合する。最後に精製水残部に溶解したDHEPを加え均一になるまでさらに練合する。得られた膏体を、不織布に1000g/m²となるよう展延し、プラスチックフィルムを貼り合わせ、所望の大きさに切斷して貼付剤を得る。このとき製剤のpHは6.8であった。

【0032】

試験例1

ラットの腹部摘出皮膚をフランツ拡散セルに装着し、実施例1、実施例2、比較例1及び比較例2の被験薬剤を各々直径1.7cmの円形に打ち抜き拡散セルのラット皮膚に貼付する(n=7)。レセプター側にはpH7.0-リン酸緩衝液を用いて一定時間後にラット皮膚を透過する薬物量をHPLCにより定量した。結果を図1に示す。

【0033】

図1から明らかな様に本発明の貼付剤は、それと同一の製剤に含有されるジクロフェナックNaの貼付剤よりもはるかにその皮膚透過性が良好であった。また本発明の貼付剤と同じ薬物を含有しているにもかかわらず製剤のpHが6.8である貼付剤(比較例2)は本発明の貼付剤より明らかに皮膚透過性が劣っていた。

【0034】

試験例2

本発明の鎮痛消炎貼付剤の消炎効果を評価するためにカラゲニン浮腫率を次

のとおり測定する。

【0035】

薬剤投与前に各ラット (W i s t e r 系、体重150~180g、一群10匹) の右後肢足容積を測定した。次いで実施例1、実施例3及び比較例1を大きさ $3 \times 4 \text{ cm}^2$ に切断した被験薬剤投与する。投与4時間後に貼付剤を剥離し、直ちに1w/v%カラゲニン懸濁液0.1mlを足蹠皮下に注射した。注射後2, 3, 4時間目の足容積を測定し、カラゲニン注射前の足容積から浮腫率を次式により求めた。

【0036】

$$\text{浮腫率 (\%)} = \frac{V - V_0}{V_0} \times 100$$

V_0 : カラゲニン注射前の足容積

V : カラゲニン注射後の各測定時の足容量

結果を図2に示す。

【0037】

図2から明らかなように本発明の貼付剤は、従来のジクロフェナック誘導体を含有する貼付剤に比較して高い浮腫抑制効果を示す。

【0038】

試験例3

貼付剤中のジクロフェナックの結晶の存在の有無を判定するために偏光顕微鏡を用いて実施例1、実施例2、実施例3及び比較例2の製造直後、5℃及び室温保存24時間後の被験薬剤を観察した。

結果を表1に示す。

【0039】

表1

| | 製造直後 | 5℃、24時間 | 室温、24時間 |
|--|------|---------|---------|
| | | | |

| | | | | |
|-------|-------|------|------|--|
| 実施例 1 | 全く無し | 全く無し | 全く無し | |
| 実施例 2 | 全く無し | 全く無し | 全く無し | |
| 実施例 3 | 全く無し | 全く無し | 全く無し | |
| 比較例 2 | わずか有り | 多数有り | 多数有り | |

【0040】

表1から明らかなように本発明の貼付剤は結晶の析出がまったく認められなかった。しかしながら、製剤pHの低い比較例2においては1日後に多数の結晶の析出が認められた。

【図面の簡単な説明】

【図1】

ラット皮膚への貼付時間と薬物の透過量の関係を示す。

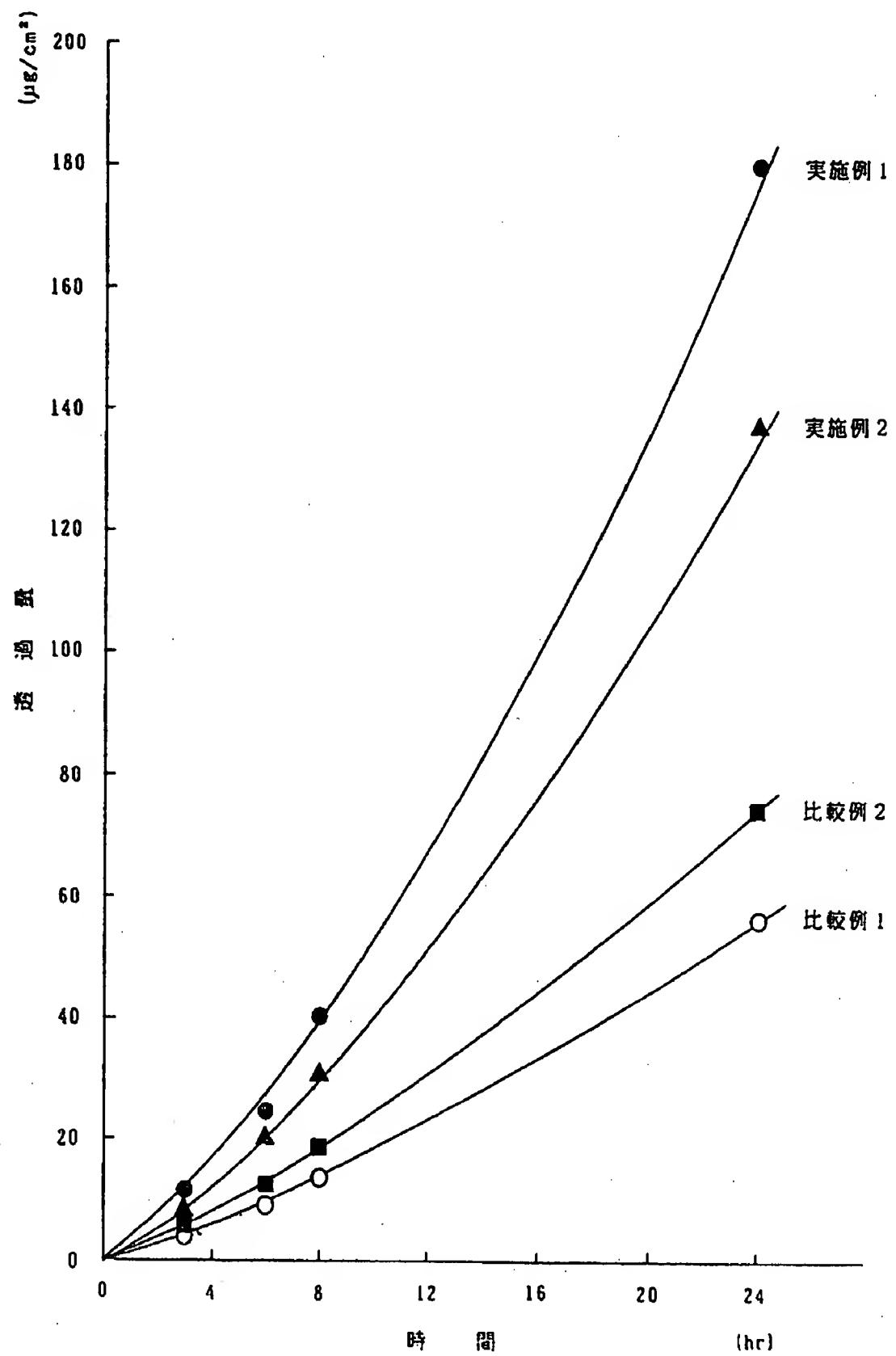
【図2】

カラゲニン注射後の時間とラット足蹠の浮腫率(%)を示す。

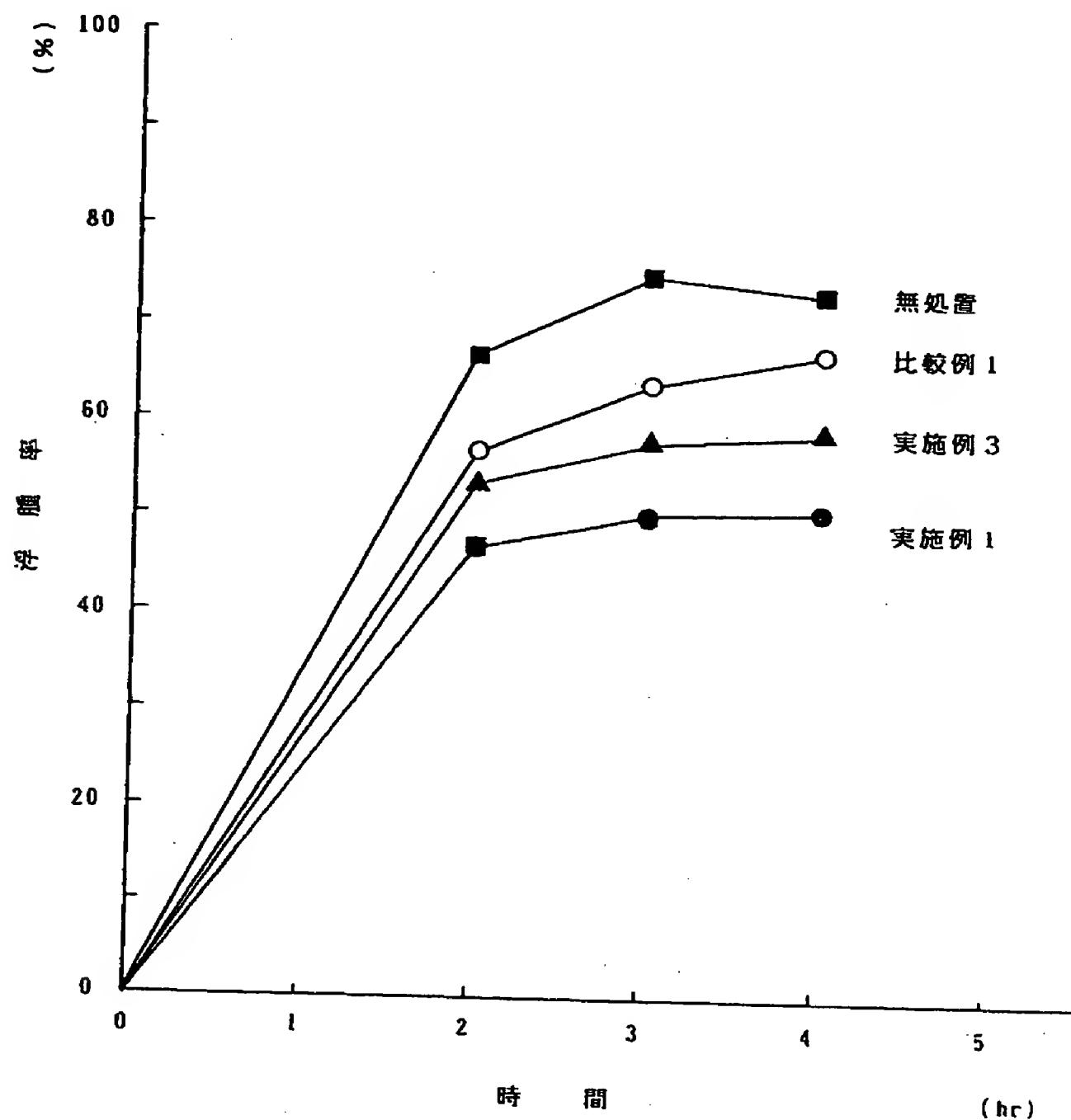
【書類名】

図面

【図1】



【図2】



【書類名】 要約書

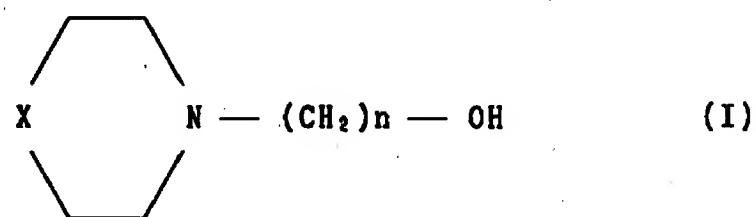
【要約】

【目的】

薬物の放出、皮膚への吸収性が著しく改良され、充分な薬効を発現しうるジクロフェナック含有消炎鎮痛外用貼付剤を提供すること。

【構成】 有効成分としてジクロフェナック (2-[(2, 6-ジクロフェニル)-アミノ]-ベンゼンアセチックアシド) と一般式 (I)、

【化4】



[式中、Xは式 $(\text{CH}_2)_m$ で示される基（ここでmは0または1）であり、nは2である]

で示される環状有機塩基との塩を含有し、製剤のpHが7.3~9.0の範囲に調整してなることを特徴とする消炎鎮痛外用貼付剤。

【書類名】 職権訂正データ

【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000215958

【住所又は居所】 香川県大川郡大内町三本松567番地

【氏名又は名称】 帝國製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 593096077

【住所又は居所】 スイス国、シーエイチー6900、ルガーノ、ヴィ
ーア ドガーナ ヴェッチャ 2

【氏名又は名称】 アルテルゴン エス. エイ.

【代理人】

【識別番号】 100065385

【住所又は居所】 東京都港区虎ノ門5丁目13番1号 虎ノ門40森
ビル 山下国際特許事務所

【氏名又は名称】 山下 穂平

出願人履歴情報

識別番号 [000215958]

1. 変更年月日 1990年 8月 8日

[変更理由] 新規登録

住 所 香川県大川郡大内町三本松 567 番地

氏 名 帝國製薬株式会社

出願人履歴情報

識別番号 [593096077]

1. 変更年月日 1993年 4月23日

[変更理由] 新規登録

住 所 スイス国、シーエイチー6900、ルガーノ、ヴィーア ドガ
ーナ ヴェッチャ 2

氏 名 アルテルゴン エス. エイ.